AUS DEM INSTITUTE FÜR PHYSIOLOG. CHEMIE UND PHARMAKOLOGIE DER UNIVERSITÄT ROSTOCK.

Über die sogenannte „körnige Entartung" der roten Blutkörperchen bei Vergiftung mit Blei, Thallium, Kupfer, Kobalt, Arsen und Kohlenoxyd.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE DER HOHEN MEDICINISCHEN FAKULTÄT DER LANDES-UNIVERSITÄT ROSTOCK VORGELEGT VON

ALBERT KEIL · ARZT · AUS PYRITZ I. POMM.

ACAD. LUGD. BAT. BIBL.

CARL HINSTORFFS BUCHDRUCKEREI · ROSTOCK · 1901 ·

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock.

Referent: Herr Professor Dr. R. Kobert.

Meinen lieben Eltern.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549202_0182

I. Litterarischer Teil.

1. Über Hamels klinische Beobachtungen.

Im „deutschen Archiv für klinische Medicin, Bd. 67 Heft 3, 4" veröffentlichte Dr. Hamel in tabellarischer Form die Ergebnisse von Untersuchungen, die er im Anschlusse an die Arbeiten von Prof. Grawitz und Litten (deutsche medicin. Wochenschrift, Jahrgang 1899 No. 36 und 44) über basophile Körnelung der roten Blutkörperchen gewonnen hatte, und zeigt an einer Reihe von 25 Fällen, dass die erwähnte körnige Degeneration, denn um eine solche handelt es sich, besonders auch bei Bleivergiftung vorkommt. Schon bei Formen derselben, die noch gar keine Krankheitserscheinungen hatten hervortreten lassen, fanden sich diese mit allen Kern-färbenden Mitteln darstellbaren Granulierungen, sodass Hamel das Blei als ein in erster Linie das Blut veränderndes Gift anspricht und diesen Blutbefund als wichtiges und erstes diagnostisches Merkmal hinstellt, zumal es in Fällen von Coma das urämische und diabetische ausschliesst, bei denen dieser Blutbefund fehlt.

Auch prognostisch hat er Wert, insofern aus der Verminderung der Zahl entarteter roter Blutkörperchen die Ausstossung des Giftes aus dem Körper bewiesen wird. Hamel's vereinfachte Tabelle über die Bleivergiftung möge selbst hier den Wert des Befundes darlegen.

Lfd. No.	Name, Stand, Alter.	Kurzer klinischer Befund.	Gekörnte rote Blutkörperchen.
1.	Julius P. Bleiarbeiter, 32 J.	Tiefes Coma, Cyanose, Krampfanfälle, Bleisaum. Kein Albumen. Tod nach 34 Std.	Enorm reichlich.
2.	Friedrich B. Erdarbeiter, 42 J.	Mittelschwere Kolik, Obstipation. Blässe. Tremor. Bleisaum. Kein Albumen. Mässige Arteriosklerose.	Sehr reichlich.
	Derselbe.	Nach 14täg. Behandl. sind Kolikbeschwerden und Tremor geschwunden. Mässige Blässe.	Spärlich.
3.	Victor Ra. Maler, 29 J.	Mittelschwere Kolik. Leichter Ikterus. Hämorrhag. Nephritis. Starke Koprastase. Blässe. Tremor. Bleisaum.	Sehr spärlich.
	Derselbe.	Nach 3 wöchentl. Behandl. besteht nur noch erhebliche Blässe.	Geschwunden.
4.	Johann Ru. Maler, 28 J.	Mittelschwere Kolik. Blässe. Tremor. Bleisaum. Kein Albumen.	Sehr reichlich.
	Derselbe.	Nach 12täg. Behandl. sind Kolik und Tremor geschwunden. Blässe noch vorhanden.	Geschwunden.

Lfd. No.	Name, Stand, Alter.	Kurzer klinischer Befund.	Gekörnte rote Blutkörperchen.
5.	Max Ro. Klempner, 37 J.	Mittelschwere Kolik. Starke Obstipation. Mässige Blässe. Albuminurie. Bleisaum.	Reichlich.
	Derselbe.	Nach 18täg. Behandl. nur noch geringe Blässe.	Geschwunden.
6.	Paul B. Lackierer, 19 J.	Mittelschwere Kolik. Obstipation. Blässe. Kein Albumen. Bleisaum.	Reichlich.
	Derselbe.	Nach 15täg. Behandl. geheilt entlassen. Geringe Blässe.	Vereinzelt.
7.	Paul P. Bleiarbeiter, 34 J.	Mittelschwere Kolik. Obstipation. Starke Blässe. Tremor. Bleisaum. Kein Albumen.	Reichlich.
	Derselbe.	Nach 10täg. Behandl. geheilt entlassen. Starke Blässe.	Vereinzelt.
8.	Friedrich Ri. Rohrleger, 30 J.	Leichte Kolik. Starke Blässe. Kein Albumen. Bleisaum.	Reichlich.
	Derselbe.	Nach 15täg. Behandl. geheilt entlassen. Starke Blässe, aber wesentlich geringer als vorher.	Vereinzelt.
9.	August S. Bleifahrer, 42 J.	Leichte Kolik. Erhebliche Blässe. Kein Albumen. Bleisaum.	Ziemlich reichlich.
	Derselbe.	Nach 14täg. Behandl. geheilt entlassen. Mässige Blässe.	Geschwunden.
10.	Selma G. Bleiarbeiterin, 20 J.	Ganz leichte Kolik. Geringe Obstipation. Kein Albumen. Keine Blässe. Bleisaum.	Reichlich.
	Dieselbe.	Nach 8täg. Behandl. geheilt entlassen.	Spärlich.

Lfd. No.	Name, Stand, Alter.	Kurzer klinischer Befund.	Gekörnte rote Blutkörperchen
11.	Bertha R. Arbeiterin, 21 J.	Seit Anfang November 1899 mit Blei beschäftigt. Ende Dezember an schwerer Magenkolik erkrankt. Seit dieser Zeit nicht mehr mit Blei gearbeitet. Anfang Februar 1900 wegen Magenblutung dem Krankenhause eingeliefert. Leichter Bleisaum. Erhebliche Blässe.	Spärlich.
12.	Franz M. Maler, 24 J.	Seit 3 Wochen an leichter Kolik leidend und deshalb in kassenärztl. Behandl. Jetzt noch zeitweilig leichte Magenkrämpfe. Geringe Blässe. Kein Albumen. Bleisaum.	Spärlich.
13.	Carl T. Böttcher, 50 J.	Schwere Kachexie. Geistesverwirrung. Doppelseitige Radialislähmung. Fieber. Albuminurie. Diarrhöen. Hochgradige Blässe. Bleisaum.	Sehr reichlich.
	Derselbe.	Nach 4 wöchentl. Behandl. geheilt bis auf die Radialislähmung, die nur linksseitig eine Besserung zeigt. Psyche klar. Gute Reconvalescenz. Blässe geringer geworden.	Geschwunden.
14.	August M. Maler, 36 J.	Doppelseitige Radialislähmung. Keine Kachexie, keine Blässe. Bleisaum. Vor Aufnahme ins Krankenhaus bereits 14 Tage in Behandl. des Kassenarztes.	Vereinzelt.

Lfd. No.	Name, Stand, Alter.	Kurzer klinischer Befund.	Gekörnte rote Blutkörperchen.
15.	Hermann R. Schriftsetzer, 16 J.	Akute hämorrhag. Nephritis. Kein Bleisaum. Leichte Blässe. (Patient pflegt seine Zähne sehr peinlich.)	Spärlich.
16.	Emil H. Werkmeister, 41 J.	Schrumpfniere. Arteriosklerose. Herzhypertrophie. Blässe. Tod im urämischen Anfall. Vor vielen Jahren wiederholt an Bleikolik gelitten. Vor 2 Jahren einsetzende „akute Nephritis mit Übergang in Schrumpfniere. Seit mehreren Wochen nicht mehr gearbeitet.	Sehr spährlich
17.	Franz G. Maler, 26 J.	Seit dem 15. Jahre Maler. Hier wegen leichter Gonorrhoe in Behandl. Innere Organe ohne Befund. Nie an Bleiintoxication gelitten. Keine Blässe. **Kein** Bleisaum.	Ziemlich reichlich.
18.	Daniel L. Bleiarbeiter, 24 J.	Seit dem 15. Jahre Bleiarbeiter. Hier wegen uncomplicierter Gonorrhoe behandelt. Innere Organe ohne Befund. Mässige Blässe. Bleisaum.	Ziemlich reichlich.
19.	Albert St. Bleiarbeiter, 23 J.	Seit dem 15. Jahre Bleiarbeiter. Hier wegen Eczema bullosum in Behandl. Nie an Bleiintoxication gelitten. Innere Organe ohne Befund. Keine Blässe. Bleisaum.	Wenig reichlich.

Lfd. No.	Name. Stand, Alter.	Kurzer klinischer Befund.	Gekörnte rote Blutkörperchen.
20.	Albert F. Bleiarbeiter. 24 J.	Seit dem 15. Jahre mit Blei beschäftigt. Hier wegen Lungenspitzenkatarrh in Behandl. Mässige Blässe. Nie an Bleiintoxication gelitten. Bleisaum.	Spärlich.
21.	Bruno M. Mechaniker. 34 J.	Arbeitet seit mehreren Jahren an Accumulatoren. Hier wegen Mitralinsufficienz mit akuter Leberschwellung in Behandl. Früher nie bleikrank gewesen. **Kein** Bleisaum.	Ziemlich reichlich.
22.	Johann M. Maler, 25 J.	Seit 11 Jahren Maler, war nie bleikrank. Leichte Blässe, deutlicher Bleisaum. Weicher Puls. Innere Organe ohne Befund.	Mässig reichlich.
23.	Otto K. Maler, 28 J.	Seit 15 Jahren Maler. War nie bleikrank. Leichte Blässe. Leichter Bleisaum. Weicher Puls. Innere Organe ohne Befund.	Mässig reichlich.
24.	Heinrich F. Anstreicher, 43 J.	Wiederholt an Bleikolik erkrankt. Zuletzt vor 5 Jahren. Spärlicher Bleisaum. Blässe. Arteriosklerose. Schrumpfniere. Herzhypertrophie. Seit 5 Wochen nicht mehr gearbeitet.	Keine.

Lfd. No.	Name, Stand, Alter.	Kurzer klinischer Befund.	Gekörnte rote Blutkörperchen.
25.	Franz D. Arbeiter, 36 J.	Früher Bleiarbeiter und zweimal an Kolik erkrankt. Seit 4 Jahren keine Berührung mehr mit Blei. Jetzt wegen Supraorbital-Neuralgie in Behandlung. Kein Bleisaum. Innere Organe ohne Befund.	Keine.

In weiteren Rubriken dieser Tabelle, für die das Material das städtische Krankenhaus zu Charlottenburg (Prof. Dr. Grawitz) lieferte, zeigte Hamel, dass die körnige Entartung unabhängig ist von anderen morphologischen Veränderungen.

Seine Versuche, an Mäusen durch Fütterung die Erscheinung hervorzurufen, hatten nur vorübergehenden Erfolg. Aufgabe meiner Arbeit war es zunächst, an eingehenderen Tierversuchen Dr. Hamel's negative Erfolge zu controllieren. Da jedoch, bevor ich die Ergebnisse darüber, durch notwendigere Arbeiten behindert, niederschreiben und veröffentlichen konnte, eine umfangreiche Arbeit von „Privatdocent Dr. H. Strauss und cand. med. R. Rohnstein: Die Blutzusammensetzung bei den verschiedenen Anämicen“ (Berlin 1901, Aug. Hirschwald) meine Ergebnisse teilweise vorweg genommen hatte, so dehnte ich meine ursprünglich nur auf Blei bezüglichen Untersuchungen noch auf Thallium, Kupfer, Kobalt und Arsen ja zuletzt sogar noch weiter aus.

Wenngleich die oben genannten Autoren bei ihren Vergiftungen mit Blei an Kaninchen mit demselben Präparat, wie es Hamel benutzte, diesem gegenüber positive Ergebnisse erzielten, so haben sie doch mit Dr. Hamel nach den Anschauungen der modernen Pharmocologie bei ihren Versuchen in der Wahl des zu futternden Bleipräparates einen Fehler begangen, der sich sicher bei weiteren Versuchen deutlich bemerkbar gemacht hätte. Sie gaben ihren Tieren in der Nahrung und mit der Schlundsonde Bleiacetat: dieses ist entschieden ungeeignet, weil es in hinreichender Menge als adstringierendes, ja ätzendes Mittel lokale Wirkungen hervorruft, welche die des Bleies als solches verdecken. Dass Hamel's Tierchen sich trotzt wochenlanger Fütterung wohl befanden und nur vorübergehend den uns interessierenden Befund darboten, ist ein Beweis dafür, dass die Dosis des Giftes zu gering war, da die Versuchstiere von Dr. Strauss und meine eigenen mit der Steigerung der Gabe auch um so stärker afficiert wurden.

Ich benutzte, um meine Beobachtungen nicht durch die lokal reizenden Wirkungen der einfachen Bleisalze zu trüben, ein Bleialbuminat. Das von Harnack mit so grossem Erfolge angewandte Bleiäthylacetat mied ich wegen seiner stark narkotischen Wirkung, und weil ich keine akute Intoxikation erzielen wollte, also auch keine schnell lösliche Verbindung brauchte. Vielmehr lag mir daran, durch mehr oder weniger reichliche Einverleibung von Blei bei möglichster Vermeidung von Nebenwirkungen

das Vorhandensein und die entsprechende Zu- oder Abnahme entarteter roter Blutkörperchen, wie sie beim Menschen festgestellt war, zu bestätigen, und dazu schien mir die chronische Giftwirkung geeigneter zu sein.

2. Über die Giftwirkung der von mir verfütterten Metalle.

Bevor ich auf die Herstellung meines Bleipräparates und die anderen Metallpräparate eingehe, möchte ich im Anschluss an Prof. Kobert's Lehrbuch der Intoxikationen einiges über die Wirkung meiner Versuchsmetalle berichten.

Wenn wir von der lokalen Wirkung der schweren Metalle absehen, die in Ätzung und Häutchenbildung besteht, und nach Harnack[1] im Tier-Experiment möglichst vermieden werden muss, so finden wir für die chronische Vergiftung mit **Blei** zunächst Lähmungen des centralen Nervensystems, Extensorenlähmung und Muskelatrophie: tetanische Kontraktion des Darmrohrs mit schwerer Kolik und Verstopfung. Die Ernährung liegt darnieder, es besteht Blutarmut und Blässe der Haut, der Puls ist verlangsamt und hart. Dann können schwere Störungen des Sehvermögens, Amblyopie und vollständige Blindheit, ferner Delirien und

[1]) Über die Wirkungen des Bleies auf den tierischen Organismus, Arch. f. experiment. Pathol. und Pharmak. Bd. 9. 1878, p. 152.

Eklampsie eintreten. Als Hauptbefund bei der Section finden sich in der Niere reichliche Ablagerungen von Harnsäure, sodass die Niere beim schneiden knirscht. In vielen anderen Organen, namentlich in der Leber ist Blei selbst nachweisbar. Am Zahnfleisch findet sich der bekannte Bleisaum. Die Elasticität der Arterienwandungen ist infolge von Veränderung des Endothels und der Muskularis herabgesetzt. Entsprechend der Lähmung finden sich Atrophieen der Vorderarmstrecker und deren Nerven; unter Hirn- und Rückenmarkshäuten Ansammlung seröser Flüssigkeit.

Hinsichtlich der chronischen **Kupfer**-Vergiftung beim Menschen haben sich die Angaben der Autoren von jeher vielfach widersprochen. Während die einen Symptomencomplexe aufbauten, ähnlich denen bei chronischer Bleivergiftung, stellten andere den grössten Teil derselben in Abrede. Neuerdings hat Lewin in einer längeren Arbeit[1] dargethan, dass an Menschen chronische Kupfervergiftungen nicht mit Sicherheit zu beobachten sind. Ich möchte hier nur behaupten, dass sie bei Tieren wohl vorkommen und bei meinem Versuchs-Huhne vorhanden gewesen sind.

Das **Thallium** erzeugt Mattigkeit, Appetitlosigkeit, Erbrechen und Durchfälle, wo solche in Frage kommen, Apathie, Dyspnoe und tonische Krämpfe. Von Seiten des Nervensystems zeigen sich als auffallendste Störung überhaupt träger, unsicherer

[1]) Deutsche med. Wochenschr. 1900 p. 689. Untersuchungen an Kupferarbeitern.

Gang, Hin- und Herschwanken beim Stehen und Gehen und Zittern. Die Herzthätigkeit ist schwach und beschleunigt, die Atmung verlangsamt. Der pathologisch-anatomische Befund ergiebt nur wenig. Am häufigsten finden sich Hyperämie und Hämorrhagieen in der Magen- und Darmschleimhaut. Auch etwa linsengrosse Geschwüre im Magen kommen vor. Die Niere ist stets ähnlich wie bei vielen anderen Schwermetallen mehr oder weniger entzündet. Als gemeinschaftliche Wirkung für Blei, Thallium und Kupfer führt Woldemar Luck in seinen unter Prof. Kobert geschriebenen „Beiträgen zur Wirkung des Thalliums" (Dorpat 1891), denen ich gefolgt bin, lähmende Wirkung auf das Herz an. Dass die von ihm erwähnte, nicht näher definierbare Alteration des Blutes die Veränderung ist, mit der ich mich in dieser Arbeit beschäftigte, ist nicht unmöglich.

Von der Giftwirkung des **Kobaltes** sind nach der bisher vorliegenden Literatur die parenchymatöse Nephritis, hämorrhagische Enteritis und Hepatitis die wichtigsten. Weitere Mitteilungen über Kobalt von meinem Kommilitonen Hübner kommen gleichzeitig mit dieser Arbeit in Druck.

Die chronische Wirkung des **Arsens**, wie wir sie bei Arsenicophagen finden, zeigt sich in Katarrh der oberen und tieferen Luftwege, des Magens und der Augenbindehäute; in Erkrankungen der Haut, wie ausgebreitetem Ekzem, Herpes Zoster, Melanosis, Dermatitis squamosa, Haarausfall und Deformation der Nägel. Die geistigen Eigenschaften schwinden;

es treten Lähmungen, namentlich der Beine auf, ferner Anästhesien, Parästhesien, multiple Neuritis, Muskelschwund.

Bei der Section finden sich die Niere, Herz und Gefässe in fettiger Entartung. Die Leiche ist gut conserviert, Muskel und Nerven sind ebenfalls entartet.

Fassen wir also kurz noch mal die Hauptveränderungen bei den genannten 5 Giften zusammen, so sind es schwere Schädigungen fast der gesamten Baucheingeweide, der Nerven und Muskeln.

3. Über Blutgifte.

Ausgesprochene Veränderungen des Blutes sind also, abgesehen von den Anämien infolge der gestörten Ernährung, die wieder durch die Schädigung des Verdauungsapparates bedingt sind, bei den uns hier interessierenden Metallen nicht beschrieben worden. Da aber gerade deren Wirkung auf die roten Blutkörperchen hier dargestellt werden soll, so möchte ich auch über die Blutgifte im Allgemeinen etwas voraufschicken. Es handelt sich im Folgenden um Gifte, die nicht auf das Serum sondern nur auf die Blutkörperchen wirken. Ich halte mich bei meinen Ausführungen an die Anschauungen Prof. Kobert's und seiner Schüler.

Eine erste Gruppe verändert die Beschaffenheit der roten Blutkörperchen derartig, dass sie klebrig werden und bei gegenseitiger Berührung zu

siegellackfarbigen Klumpen sich zusammenballen. Diese verstopfen die Gefässe und führen dadurch schwere Störungen des Blutkreislaufes herbei. Als bekanntester Vertreter dieser Gruppe von Blutgiften wird das Ricin genannt, ein Eiweisskörper aus dem Samen von Ricinus communis, sowie das Abrin, ein Eiweisskörper aus der Paternostererbse von Abrus precatorius.

Eine zweite Art von Blutgiften laugt den Farbstoff aus den roten Blutkörperchen aus. Dieser wird in der Leber teils aufgespeichert, teils in Gallenfarbstoff umgewandelt. Falls aber seine Menge gross ist, wird unter beträchtlicher Herabsetzung der Alkalescenz des Blutes ein Teil des Hämoglobins in Methämoglobin übergeführt. Ein Gemisch von beiden setzt sich leicht in den Cylindern der Niere ab und verstopft die Lumina der gewundenen und geraden Kanäle. Die Stromata der ausgelaugten Blutkörperchen bedingen einfach mechanisch Kapillarembolien und erhöhen die Neigung des Blutes zur Gerinnung. In diese Gruppe gehören, um einige bekannte Stoffe anzuführen, der Arsenwasserstoff; hierher das Phallin, welches sich bisweilen aber nicht immer im Knollenblätterschwamm, Amanita phalloides findet; hierher die Helvellasäure aus der Lorchel, Helvella esculenta; hierher die Quillajasäure und das Sapotoxin aus dem Waschholz, Quillaja Saponaria; hierher das Senegin und die Polygalasäure der Senegawurzel; hierher das Sapotoxin aus der Kornrade, Agrostemma Githago; hierher die Glykoside der Sassaparille, das Solanin aus den verschiedenen

Solanumarten, wie Nachtschatten, Tomate, Kartoffel und schliesslich das Dulcamarin aus dem Bittersüss, einer Schwesterpflanze der zuletzt genannten.

Wir kommen jetzt zu einer dritten Gruppe von Blutgiften, welche den Sauerstoff des Oxyhämoglobins, das ja nur eine lockere Verbindung des Sauerstoffs mit dem Blutfarbstoff darstellt, fest an das Hämoglobin binden, sodass er nicht an die Gewebe abgegeben werden kann, infolge dessen Dyspnoe und schliesslich Erstickung eintreten muss. Diese feste Verbindung von O und Hb heisst Methämoglobin. Sie ist von sepiabrauner Farbe und zeigt im Spektrum einen Absorptionsstreifen im Rot. Herbeigeführt wird sie durch Vergiftung mit chlorsauren Salzen, Pyrogallussäure, Chrysarobin, Nitrobenzol, Nitroglycerin und einigen anderen organischen und unorganischen Stickstoffverbindungen. Ferner sind es einige Benzolderivate und nach Dragendorff auch der Schwefelkohlenstoff.

Endlich existiert noch eine vierte Gruppe von Blutgiften, deren Glieder mit dem Hb feste Verbindungen eingehen. Hierher gehören Schwefelwasserstoff, Blausäure und das Kohlenoxyd. Von diesen ist als Blutgift praktisch nur das letzte wichtig, weil bei den beiden ersten eine andere Giftwirkung schon früher auftritt, bevor es zu ihrer Verbindung mit dem Hb kommt.

Das Kohlenoxyd bildet den Übergang zu einer fünften Gruppe von Giften, nämlich zu 15 Metallen, zu denen auch unser Blei, Kupfer, Thallium und Kobalt gehören, sowie wohl auch das metall-

ähnliche Arsen. Sie alle bilden nach Versuchen im Reagenzglas unter geeigneten Bedingungen feste Hb-Verbindungen, in denen das Metall laviert ist, so dass die gewöhnlichen Reagenzien die Anwesenheit dieser Metalle meist nicht ohne Weiteres anzeigen. Diese Metall-Hämoglobin-Bildung findet unter Umständen auch in unaufgelösten Blutkörperchen, sowohl ausserhalb des Körpers als im Gefässsystem bei Einspritzung von indifferenten Metall-Doppelsalz-Lösungen statt.

Schliesslich gebe ich im Anschluss hieran ein Citat aus einem Artikel der Münchener med. Wochenschrift 1900 p. 1194 wieder, in dem H. Buchner sagt: „Wir kennen durch Ehrlich und Morgenroth die überaus wichtige Thatsache, dass bei der spezifisch-hämolytischen Wirkung mancher Bakteriengifte die Antikörper gebunden werden, ganz ähnlich wie dies nach der Entdeckung Ehrlich's für die Antitoxine und spezifischen Toxine gilt.“ Es ist nicht unmöglich, dass hierbei ebenfalls der rote Blutfarbstoff mit beteiligt ist und zwar in analoger Weise wie bei der Metallbindung.

Nach Beschreibung meiner Blutpräparate werde ich noch einmal auf die Wirkung der der vorgenannten Gruppe angehörigen Metalle zurückkommen.

II. Meine eigenen Untersuchungen.

1. Einige Bemerkungen über die verwandten Präparate der Gifte.

Warum ich zu meinen Tiervergiftungen mit Blei ein anderes Präparat benutzt habe als Dr. Hamel und Strauss, habe ich bereits oben auseinandergesetzt. Die Herstellung geschah folgender Weise: Zu 100 ccm einer 5% Nutrose- (Kaseinsaures Natrium) Lösung wurden unter Umrühren 5 ccm einer 10% Bleiacetatlösung zugesetzt. Der dicke, käsige Niederschlag wurde mit Wasser ausgewaschen, dies mit Alkohol und dieser mit Äther entfernt. Dann wurde die Masse im Wärmeschrank getrocknet, wo sie sich zu einer harten, leimartigen Substanz consolidiert hatte. Diese wurde pulverisiert und mit Gummi und Zucker zu Pillen verarbeitet. Ein Teil wurde zu subkutanen Injektionen gelöst; und zwar wurde je 1 gr des Bleialbuminates in 10 ccm ein 1‰ HCl-Lösung mit einer Spur Pepsin anverdaut und die HCl dann neutralisiert.

Analytisch ergab sich, dass die Substanz, wie sie aus dem Wärmeschranke kam, 9% Gesamtasche und zwar 7% Blei als PbO und nur 2% andere Bestandteile enthielt; 79,9% der Asche also waren

PbO. Bei den Berechnungen wurde aus 2 Analysen, die in der Aschenbestimmung nur um 0,13 g differierten, das Mittel genommen.

Mit den Pillen wurden 4 weisse Mäuse, 1 Huhn und 1 Taube gefüttert. 1 Katze erhielt den frisch aus der Nutroselösung gefällten Niederschlag mit Milch verrührt. 4 Frösche, 1 Schildkröte und 1 Igel erhielten subkutane Injektionen des anverdauten Bleialbuminates.

Das Thallium wurde als kohlensaures Salz in Pillen mit 0,002 gr Substanz 2 Hühnern gegeben, ein anderes bekam Kupfer in Form der von Prof. Kobert[1] angegebenen Kuprohämolpillen, die vor einigen Jahren, nachdem man in Frankreich Kupfer mit Erfolg bei Tuberkulose angewandt gesehen haben wollte, von Prof. Kobert als Heilmittel versucht wurden.

Kobalt wurde in Form des sogen. Stuart'schen Salzes d. h. eines citronensauren Doppelsalzes, Kobalt-Natriumoxydul, von Herrn Hübner einem Kaninchen gegeben.

Untersuchungsobjekt für Arsen war ein in die Behandlung von Prof. Kobert gekommener Arsenicophage.

---

[1]) Über den jetzigen Stand der Frage nach den Pharm. Wirkungen des Kupfers. Vortr. in d. Sitzung d. Naturforschergesellsch. zu Dorpat, am 17. November 1894. Abgedruckt in der Deutschen Medic. Wochenschrift.

2. Aufzählung der gemachten Versuche.

Bei den folgenden Versuchsprotokollen beschränke ich mich auf eine Darstellung der ohne irgendwelche Untersuchungsmethoden wahrnehmbaren Krankheitserscheinungen, da eine genauere Untersuchung bei den vielen Tieren zu viel Zeit in Anspruch genommen hätte und auch nicht notwendig ist, weil uns hier nur die Veränderung am Blute allein interessiert. Deshalb wurde die Menge des beigebrachten Giftes auch nur bei den Tieren bestimmt, die mit den leicht zu berechnenden Pillen gefüttert wurden. Wichtig ist hier nur die Frage, ob die Blutveränderung den zu beschreibenden Krankheitserscheinungen vorauf ging oder nicht.

a. Blei.

1) Vier Mäuse.

Die deutlichsten Symptome bei der Bleivergiftung zeigten die Mäuse. Die erste erhielt an drei Tagen fünf Pillen, also 0,5 Bleialbuminat und war am dritten Tage tot. Vielleicht war an dem so baldigen Exitus der Umstand mit Schuld, dass ich versäumt hatte, ihr in der Nahrung Fett zu geben. Denn eine zweite Maus erhielt in der Zeit vom 9. bis 29. Aug. 42 Pillen, also durchschnittlich täglich 0,21 Pb Alb. oder 0,0147 Pb O. Sie wurde getötet. Die dritte Maus frass vom 24. bis 29. Aug. 20 Pillen und wurde am 30. Aug. tot gefunden, mit starker Auftreibung des Leibes. Eine 4. Maus, die zunächst nur als normales Vergleichstier gedient hatte, bekam an 3 Tagen 8—10 Pillen und wurde dann getötet.

Bei allen vier Tierchen fiel schon vom 2. oder 3. Tage nach Beginn der Fütterung an eine Abnahme des reinen, weissen

Glanzes und der Glätte des Felles auf. Sie wurden struppiger und hielten sich nicht mehr so sauber wie früher, magerten sichtbar ab, stellten ihre sonst so lebhaften Bewegungen ein und wurden blutärmer, was man gegenüber dem gesunden Vergleichstier hauptsächlich an den zarten, durchscheinenden Ohrmuscheln beobachten konnte. Die Augen verloren das lebhafte, schöne Rot der Albinos und sanken tiefer in die Höhlen zurück. Die Atemfrequenz war stark vermehrt. Das Blut wurde den Tierchen entnommen, indem mit einem Scheerenschnitt ein Stückchen vom Schwanze abgeschnitten wurde. Nach dieser Verwundung frass eine Maus ihren Schwanz weiter bis auf einen ganz kurzen Stummel ab.

Bei der mikroskopischen Untersuchung der Bauchorgane dieser 4 Mäuse fand sich nichts abnormes. Der Kot war gegenüber dem schmutzig dunkelgrünen des Vergleichstieres tiefschwarz, bei zweien stets sehr fest und pillenförmig, bei den beiden anderen ungeformt und breiig, und wurde auf dem Boden breitgeschmiert. Bei der zweiten wurde er qualitativ untersucht und enthielt sehr viel vom Blei.

2) Huhn und Taube.

Sehr wenig afficiert wurde ein Huhn von mittlerer Grösse. Es bekam vom 31. Juli bis 24. Aug. täglich 5 Pillen, dann bis zum 5. Sept. täglich 8 zu 0,1 Pb Alb. Vom 7. Sept. dann aber täglich 5 Pillen zu 0,25 Pb Alb. Trotz dieser Menge Gift war an dem Huhn zunächst nichts Krankhaftes zu bemerken. Erst nach etwa 6—7 wöchentlicher Fütterung trat eine sehr erhebliche Mauserung ein, von der es vielleicht nicht unmöglich ist, dass sie durch die Bleifütterung begünstigt, wenn nicht hervorgerufen wurde. Denn auch bei den Mäusen war das Fell ja deutlich verändert und nach Buschke (Berl. Klin. Wochenschr. 1900 No. 53), der Thallium-Acetat weissen Mäusen verfutterte, trat daraufhin bei den Tierchen Alopecie ein. Dass aber Thallium und Blei sowohl chemisch als auch in toxikologischer Hinsicht sehr ähnlich sind, habe ich hier ja auch schon gezeigt. Etwa 8 Tage nach

Beginn dieser Mauserung setzte ich, nachdem 2 mal Blut durch einen Einschnitt in den Kamm entnommen war, die Fütterung aus.

Eine in einem Bauer gehaltene Taube wurde mit 10×5 und 6×8 Pillen zu 0,05 Pb Alb., also 16 Tage lang gefüttert und am 17. tot gefunden. Auffällige Krankheitserscheinungen wurden nicht bemerkt. Das Blut wurde dem secierten Herzen entnommen. Die mikroskopische Untersuchung der Organe ergab in der Leber zahllos abgelagerte, kleine Klumpen von Blutfarbstoff, denen gegenüber man in den Gefässen die erhaltenen roten Blutkörperchen deutlich erkennen konnte. In der Niere fanden sich ebenso zahlreiche, teils kleinere teils grössere Anhäufungen von stark glänzenden, grösseren oder kleineren rundlichen Gebilden und kurzen, stäbchenförmigen Krystallen, die ich nicht zu deuten vermochte, die aber nach einer noch nicht erschienenen Arbeit aus dem Institut als Oxalsäure-Krystalle aufzufassen sind. Eine Schwärzung als Nachweis für Schwefelblei trat auf Zusatz von Schwefelammon nicht ein. Auch aus Harnsäure konnten die Krystalle nicht bestehen, da die Schnitte mit Formalin gehärtet waren, das die Harnsäure löst.

3) **Katze.**

Die Katze frass zweimal den in oben beschriebener Weise frisch gefällten käsigen Niederschlag aus je 100 kb ccm Nutroselösung in Milch fein verrührt. Da jede Portion etwa 0,27 gr Pb enthielt und sie die erste vom 14—17. Aug. frass, so haben wir es hier mit einer ganz akuten Vergiftung zu thun. Am 18. Aug. zeigten sich schwere Celebralstörungen und heftiges Erbrechen. Fauchend und mit funkelnden Augen schoss sie aus einer Zimmerecke verjagt in die andere, um dort klagend und teilnahmlos liegen zu bleiben, bis sie wieder verscheucht wurde. Dies Bild bestand 2 Tage lang und wiederholte sich in höherem Grade, nachdem das Tier vom 24. Aug. ab abermals in derselben Weise gefüttert war, doch schon kürzere Zeit als das erste mal nach Beginn der Fütterung. Blut wurde dem Tier zweimal aus der

Randarterie des Ohres genommen und dann die Fütterung eingestellt. Im untersuchten Harn fand sich während der Fütterung kein Blei, wohl aber sehr reichlich Eiweiss.

4) Igel.

Der Igel erhielt vom 2.—13. Aug. die genannten subkutanen Injektionen und zeigte vom 4. Tage an schwere Krankheitserscheinungen: vom 8. Tage ab nahm er keine Nahrung mehr zu sich, lag meist vollständig zusammengerollt mit sehr oberflächlicher und frequenter Atmung da und wurde am 13. Aug. tot gefunden. Die Section ergab nichts auffallendes. Auch an den mikroskopischen Präparaten der Bauchorgane war ausser geringen Blutungen in Leber und Niere nichts auf Bleiwirkung beruhendes Pathologisches zu finden.

5) Schildkröte.

Eine Testudo graeca erhielt täglich vom 25. Aug. an subkutane Injektionen des anverdauten Bleialbuminates in die grossen Hautfalten der Extremitäten. Deutlich krank erschien sie vom 28. ab. Sie lag, während sie früher munter im Zimmer umherspazierte, mit eingezogenem Kopf und Gliedern ganz ruhig und setzte, wenn man diese aus dem Panzer hervorziehen wollte, keinen Widerstand, was sie früher that, entgegen. Nahrung nahm sie bis zum Tode am 31. nicht mehr zu sich. Ausser einer starken Injektion des Magen- und Darmkanals ergab die Section nichts abnormes. Die mikroskopischen Schnitte aus den Bauchorganen zeigten sehr schön in reicher Menge abgelagertes physiologisches Melanin, ausser ganz geringfügigen Blutungen in den Nierenkanälchen aber sonst nichts Pathologisches.

6) Vier Frösche.

Ebenso wie die Schildkröte wurden 4 mittelgrosse Frösche (Rana esculenta) subkutan vergiftet. Der erste erhielt vom 2. bis 21. Aug., der zweite vom 11. bis 19. Aug., der dritte vom 23. bis

29. und der vierte vom 23. bis 31. Aug. täglich das Gift in den Dorsal-Lymphsack injiciert. Der erste, zweite und vierte wurden am Tage nach der letzten Injektion tot gefunden, der dritte lege artis seciert und das Blut aus dem noch schlagenden Herzen entnommen. Bei diesem fehlte das bei den anderen vorhandene stark blutige, reichliche Exsudat im Rücken-Lymphsack.

b. Arsen.

Die Krankengeschichte des erwähnten Arsenicophagen ist folgende: Der jetzt 57jährige Patient war bis zu seinem 30. Jahre gesund. Bis dahin hager, wurde er seit seiner Verheiratung stark, was er auf die Darreichung von Arsen durch seine Frau, die ihn damit habe morden wollen, zurückgeführt hatte. Nach der Absonderung von ihr nahm er sehr schnell um 20 Pfd. an Gewicht ab. Auf seine Angabe über die Darreichung des Giftes durch seine Frau verordnete ihm ein Arzt gegen diese plötzliche starke Abmagerung, die als Ausfallserscheinung gedeutet wurde, im Jahre 1885 wieder Arsen und zwar von

Rc. Sol. Fowler. 10,0
Aq. Lauroc. 20,0
3 × tgl. 8 Trpf.

Danach nahm er wieder an Gewicht zu. Von 1893 ab aber musste er die Dosis auf 3 × tgl. 20 Trpf. steigern und nebenbei nahm er noch von folgendem Recept 3 × tgl. 1 Messerspitze voll:

Rc. Bismut. subnitr.	3,0
Peps.	1,5
Rhiz. Zingb.	0,3
Saccharii	25,0

Seine jetzigen Klagen bestehen in Auswurf, in Trockenheit des Halses und Gewichtsabnahme, sobald er in der Dosis heruntergeht.

c. Thallium.

Zwei Hühner.

Das erste mit Thallium carbonicum vergiftete Huhn erhielt in steigender Dosis an 14 Tagen 50 Pillen zu 0,002 gr Substanz, d. h. also im ganzen 0,1 gr. Begonnen wurde mit der Fütterung

am 6. Januar, am 25. Januar wurde das ca. 2000 gr schwere Tier durch Entbluten getötet. Die Gerinnung des Blutes trat etwas später ein als normalerweise, war aber von normaler Intensität und liess beim Stehen ein nicht rot gefärbtes Serum sich abscheiden. Die Beine des Tieres waren in den beiden letzten Tagen völlig bewegungslos, die Flügel beinahe völlig gelähmt. Beim Abziehen der Haut fiel auf, dass sich im subkutanen Bindegewebe sehr zahlreiche, bis hirsekorngrosse, weisse Knötchen fanden, welche sich hart anfühlten, meist rundliche Gestalt hatten, aber abgeflacht waren und den Eindruck machten, als ob es ausgeschiedene Harnsäure wäre. Die daraufhin angestellte Murexidprobe gab kein sicheres Ergebnis. Es war aber auch kein Fett, denn die Knötchen waren nicht in Äther löslich. Speiseröhre und Kropf waren blass, glatt und ohne irgend welche Veränderungen. Auch alle weiteren Organe waren durchaus normal bis auf die Leber. Diese zeigte auf dem Durchschnitt und auf der Oberfläche aller Lappen zahlreiche bis linsengrosse Herde, welche den Eindruck von Nekrosen machten. Makroskopisch war jedoch keine Harnsäureabscheidung darin nachweisbar, ebensowenig in anderen Organen, besonders auch nicht in der Niere. Die gesamte Darmschleimhaut, einschliesslich der beiden Blinddärme, war durchweg blass, fast weiss. Beim Einlegen in Schwefelammon jedoch wurde die Schleimhaut der beiden Blinddärme schwarz zum Beweis, dass hier eine Metallausscheidung stattgefunden hat. In den mikroskopischen Präparaten von Niere, Milz, Herzfleisch und Muskeln der Beine, die teils mit Alkohol, teils mit Formalin behandelt waren, fand sich wiederum nichts Abnormes. Jedoch zeigte die Leber in den oben angedeuteten Herden verringerte Färbbarkeit und starke Anhäufung von Leukocyten, ein Befund, der die makroskopische Diagnose auf Nekrosen bestätigte.

Das zweite 1450 gr schwere Huhn erhielt 7 Tage lang je 5 Pillen, also 0,07 gr Thalliumkarbonat. Am 7. Tage schon zeigte es schwache Lähmungen, nahm auch von jetzt ab kein Futter mehr zu sich und war am Morgen des 12. Tages tot. Das Gewicht war auf 1300 gr gefallen. Bei der Section zeigte sich äusserlich nichts besonderes. Nach Abziehen der Haut fanden sich

auch nicht die beim vorigen Huhn näher beschriebenen eigenartigen Gebilde im Fett, derenwegen nur noch dies zweite Huhn von Herrn Dr. Hoffmann, der über Harnsäureproduktion und Ausscheidung arbeitete, vergiftet wurde. Das überall weiche Fett fand sich im Gegenteil ganz normal, die Muskulatur der Brust ebenfalls. Das reichlich entwickelte Blumenfett im grossen Netz war auch ohne Veränderung; dagegen zeigten sich im Mesenterium der Därme, namentlich im Bereich der die Bauchspeicheldrüse umgebenden Darmschlingen eigenartige schwarzpunktierte Zeichnungen, welche sofort den Gedanken rege machten, es möchte sich um mit Thallium beladene Wanderzellen handeln. Ein Blick ins Mikroskop bestätigte diese Vermutung. Denn die schwarzen Punkte waren da, wo sie einzeln lagen, deutlich als Phagocyten zu erkennen, welche mit kohlschwarzen Massen vollgepfropft waren. Sie ähnelten auffallend den Melaninführenden Zellen der normalen Winterfroschleber. Die Schleimhaut des betreffenden Darmstückes war ebenfalls grauschwarz verfärbt, der übrige Teil der Dünndarmschleimhaut aber weiss, ebenso auch die des Dickdarms und der Kloake. Beide Blinddärme aber zeigten in analoger Weise die schwärzliche Verfärbung, wie sie z. B. für Wismut im Arch. f. exper. Pathol. abgebildet ist. Die Leber enthielt nichts von nekrotischen Herden oder Harnsäureablagerungen. Dagegen traten auf Durchschnitten der Niere weisse Punkte von weisslichen, halbflüssigen Massen hervor, die vielleicht mit normalem Harn gefüllte Ausführungsgänge waren. Die Oberfläche der Niere war durchaus normal, auch an Durchschnitten waren keine Höcker oder harte Stellen bemerkbar; ebenso waren alle anderen Organe ohne Veränderungen. Da Kropf und Magen noch gefüllt waren, konnte auch vom Hungertode nicht die Rede sein, sondern musste der Tod die direkte Wirkung des Thalliums sein. Die mikroskopischen Präparate der Bauchorgane zeigten bis auf die Leber keine Veränderungen. In dieser war eine sehr hochgradige Hyperämie, selbst der feinsten Kapillaren vorhanden und in den in Degeneration begriffenen Leberzellen ausgesprochene Vakuolenbildung.

d. Kupfer.

Im Gegensatz zu diesen schweren Krankheitserscheinungen fehlten solche bei dem mit Kupferhämol gefütterten Huhn vollständig. Es bekam 5 Tage lang je 5 Pillen, 10 Tage lang je 6, und 8 Tage lang je 10 Pillen zu 0,05 gr Substanz, also an 23 Tagen 165 Pillen mit 8,25 gr Kupferhämol. Das Gewicht des Tieres betrug ca. 2000 gr. Trotz dieser nicht unerheblichen Menge Kupfer war nichts Krankes an dem Huhn zu beobachten.

e. Kobalt.

Das letzte Versuchstier, ein 1500 gr schweres Kaninchen, erhielt ebenfalls ohne irgendwie afficiert zu werden 0,006 citronensaures Kobalt-Natrium-oxydul in Lösung subkutan. Die tötliche Dosis pro kl Tier beträgt von diesem Gift 0,007. Am 8. Tage nach der Einverleibung des Metallsalzes erhob ich den Blutbefund.

3. Beschreibung der Blutpräparate.

Ich komme nunmehr zur Beschreibung der in grosser Anzahl angefertigten Blutpräparate, kann mich aber hierbei auch nur mit den roten Blutkörperchen befassen, da eine Darstellung der Veränderung und der relativen Zahl der weissen Blutzellen mich weitergeführt hätte, als es meine Zeit für diese Arbeit gestattet hätte. Denn die Litteratur über Blutuntersuchungen ist seit einigen Jahren ins Unendliche gewachsen, und die mikroskopische Blutuntersuchung wohl eine der zeitraubendsten Arbeiten des Mediciners. Ich werde später mit einigen Worten die Leucocyten noch erwähnen.

In Anlehnung an die Arbeit von Hamel färbte ich zuerst mit dem gewöhnlichen Löffler'schen

Methylenblau. Leider kam mir eine Bemerkung über Methylenblau-Eosin, welches in der Brl. klin. Wochenschr. vom 30. Juli 1900 Nr. 31 p. 687 von Siegfried Kaminer und Reinhard Rohnstein in einer Arbeit über Phenylhydrazinanämie empfohlen wurde, recht spät in die Hände, sodass ich nur etwa die Hälfte meiner Präparate mit diesem Gemisch färben konnte. Ich ziehe es ebenfalls dem einfachen Methylenblau und dem Triacid, das ich auch versuchte, bei weitem vor. Bei dieser Färbung, die ebenso einfach ist als die anderen Methoden, erzielt man sehr klare, übersichtliche und schöne Bilder, die bei der uns interessierenden Veränderung infolge der schärferen Kontraste zwischen blau und rot gegenüber der einfachen Methylenblaufärbung mit blau und grün (die roten Blutkörperchen nehmen hierbei einen grünen Farbenton an) viel deutlicher ausfallen. Ich berücksichtige darum nur die mit diesem Farbengemisch dargestellten besseren Bilder.

Die lufttrockenen Präparate wurden fixiert durch 96 % Alkohol, dem, um ihn vollständig zu concentrieren, geglühtes Kupfervitriol zugesetzt wurde. Das mit der Lösung bedeckte Deckgläschen wurde bis zum Aufsteigen der ersten Dämpfe über eine kleine Flamme gehalten, dann abgespült und zwischen Filtrierpapier getrocknet. Zur Untersuchung dieser Präparate ist es absolut notwendig mit den stärksten Vergrösserungen zu arbeiten, sowie man sich mit schwächeren einen Überblick über das Präparat verschafft hat. Ich benutzte ein Zeiss'sches Mikroskop mit homogener Oelimmersionslinse — Apochromat

2,0 mm, Tubuslänge 160 mm, Apertur 1,30 — mit Compensationsocular No. 9. Ohne diese starken Vergrösserungen ist es unmöglich, die Anfangsstadien der Entartung der Blutkörperchen zu erkennen, sodass man dann leicht, wie es auch mir anfangs ging, wertvolle Befunde übersieht und viel Zeit verliert.

a) Säugetierblut.

Aus leicht einleuchtenden Gründen schildere ich die Blutpräparate der Säugetiere ohne Rücksicht auf die zeitliche Reihenfolge der Experimente gesondert von denen der anderen Tierklassen, von denen ich mit Ausnahme der Fische Vertreter hatte (Taube, Huhn — Schildkröte — Frösche). Selbstverständlich wurden normale Blutpräparate von sämtlichen Tieren zum Vergleich und zur Ermöglichung einer Kritik hergestellt.

Eine prinzipielle Verschiedenheit der Wirkung der einzelnen Metalle war nicht sicher wahrnehmbar. Die Entartung der kernlosen roten Blutkörperchen der Säugetiere zeigt sich im Auftreten von feinsten, zahlreichen oder gröberen, weniger zahlreichen Körnchen, die gegenüber der Unfähigkeit der Erythrocyten[1] basische Farbstoffe aufzunehmen, mit solchen sich tingieren. Man sieht dann im Anfangsstadium Blutkörperchen, die bei schwächerer Vergrösserung zunächst nur durch eine scheinbar dunklere, dem hellen Eosin gegenüber violette Färbung sich differenzieren. Mit der Immersionslinse sehen wir jedoch, dass diese dunklere Färbung

[1]) Ich verstehe unter diesem Ausdruck die gewöhnlichen roten Blutkörperchen.

bedingt ist durch eine Unzahl ganz feiner blauer Körnchen, mit denen der Erythrocyt wie bestäubt erscheint. In weiteren Stadien wird diese Färbung immer intensiver, die Körnchen werden gröber und nehmen an Zahl ab, sodass bei ausgesprochenen Formen auch schon bei ganz schwachen Vergrösserungen sie schön blau erscheinen und zunächst als Leucocyten imponieren, zumal das rot gefärbte Hämoglobin garnicht mehr sichtbar ist. Diesen gegenüber jedoch zeichnen sie sich meist durch intensivere Färbung aus und durch das Fehlen eines im weissen Blutkörperchen immer deutlichen Kernes. Das Auftreten dieser Körnelung kann sich sowohl im Anfangsstadium als auch später auf einen Teil der Zelle beschränken, sodass der andere normal rot erscheint; als auch über die ganze Zelle sich ausbreiten. Besonders bei diesen Formen und im vorgeschrittenen Stadium quellen die Zellen stark auf, sodass sie öfter sogar die Grösse von grossen einkernigen Leucocyten, Ehrlich's Myelocyten erreichen, die sich aber durch geringere Färbbarkeit ihres einheitlichen Kerns stets deutlich von den diffus gekörnten roten Blutzellen unterscheiden. Da, wo die Körnelung eine teilweise war, fand sie sich hauptsächlich in Form einer grösseren oder kleineren Mondsichel in den Randpartieen. Doch waren auch Formen vorhanden, wo die ganze Zelle gekörnt war, bis auf eine grössere oder kleinere, scharf umschriebene Stelle am Rande. Der Fortschritt der Entartung scheint aber weniger nach dem beschränkten oder diffusen Auftreten der Körnchen als vielmehr

nach der Intensität ihrer Färbbarkeit beurteilt werden zu müssen. An den Stellen, an denen viele vollständig entartete Zellen liegen, sieht man schattenhafte, ungefärbte Gebilde und neben ihnen hellblau gefärbte, freie Körnchen, sodass man sofort den Eindruck bekommt, als hätte hier ein Austritt der Körnchen stattgefunden, bei denen die Stromata leer zurückblieben.

Diese verschieden angedeuteten Formen fanden sich natürlich nicht alle in einem Präparate. Am reichsten an entarteten Zellen und damit an ihren verschiedenen Stadien war das Blut des mit Blei vergifteten Igels und der zweiten Blei-Maus. In jedem Gesichtsfeld lagen sie sehr zahlreich und öfter in grösseren Gruppen von etwa 25 und mehr, während das der Katze in jedem Gesichtsfeld nur wenige solche zeigte. Das Blut des Arsenessers zeigte nur in vereinzelten wenigen Gesichtsfeldern die Entartung, ziemlich häufig dagegen war sie wieder im Blut des mit Kobalt gefütterten Kaninchens, trotzdem sich bei diesem noch keine Krankheitserscheinungen gezeigt hatten.

b) Blut der Vögel, Frösche und der Schildkröte.

Dr. Strauss entscheidet sich nicht bestimmt in seiner angeführten Arbeit, ob diese Degenerationen aus dem Kern eines roten Blutkörperchens entstehen, wo pathologisch kernhaltige vorhanden sind, oder ob der Prozess sich lediglich im Protoplasma abspielt, glaubt aber, dass für die Bleianämien das letztere der Fall ist. Ich habe bei dem hochgradig degene-

rierten Blut einiger Tiere so wenig kernhaltige Blutzellen gefunden, dass es mir unmöglich erscheint, dass der Prozess vom Kern ausgehen könne. Man müsste dann doch wenigstens hin und wieder eine Zelle mit einem in Entartung begriffenen Kern gefunden haben. Dies war aber bei den vielen Präparaten nie der Fall. Ich schliesse mich also mit meiner Meinung Dr. Straus an, hinsichtlich der Entstehung der Entartung im Protoplasma, aber nur für die kernlosen Erythrocyten der Säugetiere.

Denn ganz anders gestaltet sich der Prozess im Blut der anderen Tierklassen. Hier habe ich die Entartung ausschliesslich am Kern entstehen und dann das Protoplasma befallen sehen. Ich habe mich gewundert, dass keiner von den beiden Experimentatoren zu diesem Studium einen Vogel, ein Reptil oder eine Amphibie benutzt hat, an deren grossen Blutelementen sich doch die Veränderung vermutlich sehr schön verfolgen lassen musste.

Die Entartung begann hier mit einer Auflockerung des Kerns. Die deutlich sichtbaren, normal tief blau gefärbten Kernkörperchen zerfielen in eine grosse Anzahl feinster, heller gefärbter Stäubchen. Damit hatte sich oft der scharfe Contur des Kernes und vielfach der ganzen Zelle verloren, und ebenso war die Färbbarkeit des Protoplasma herabgesetzt. In weiteren Stadien ergoss sich der so alterierte Inhalt des Kerns über die Zelle, sodass von ihrem Protoplasma nichts mehr zu sehen war. Wir hatten also jetzt ein Bild, gleich dem des degenerierten Säugetier-Erythrocyten, nur dass hier zunächst noch die

elliptische Zellform der anderen Tierklassen beibehalten war. Aber auch diese geht bald verloren und wie vorhin der Inhalt aus dem Kern, so ergoss sich jetzt der Inhalt der ganzen Blutzelle aus der Zellmembran, so dass nun jetzt ein rundliches Häufchen von degenerierter Substanz liegen blieb, von dem aber auch noch oft Teilchen gleichsam wie weggeblasene Staubteilchen sich weiter ergossen. Gerade dies letzte Bild war so reichlich in den Präparaten der Taube vorhanden, dass man nur durch exakte Zählung würde nachweisen können, ob mehr normale oder entartete Blutzellen vorhanden waren.

Andere Präparate habe ich, in denen der vollständig aufgelöste Kern nicht so dicht das Protoplasma überschwemmt hatte, dass dieses nicht noch deutlich durchzusehen gewesen wäre. Dann waren aber auch in allerdings sehr geringer Zahl solche Zellen vorhanden, in denen der Kern völlig intakt, aber das Protoplasma mit den feinen Körnchen besäet war. Doch will ich aus diesen Formen nicht schliessen, dass hier der Prozess in Protoplasma sich abgespielt hätte, vielmehr glaube ich, dass die aus anderen Zellen frei gewordenen Körnchen hier nur zufällig auf vollständig normale Zellen sich aufgelagert haben.

Ein anderer Modus des Zerfalles, für den ich mehrere Bilder habe, scheint der zu sein, dass der degenerierte Kern in toto die Zelle verlässt und dann weiter zerfällt. Denn ich sah in den Präparaten eines Frosches (Frosch 4, 31./8., Nr. 1) in Zerfall begriffene Kerne, die dem Rand der Zelle teils an-

lagen, teils ihn mit einem kleineren oder grösseren Abschnitt überragten. Vielfach war bei diesen Zellen der äussere Contur deutlich unterbrochen. Ausserdem fanden sich in demselben Präparate kleinere, kernlose, runde Erythrocyten, die ich als die Reste der normalen auffassen möchte, nachdem der Kern diese verlassen hatte. Sie zeigten keine Körnelung im Protoplasma und hatten sich nach Austritt des elliptischen Kernes in kreisrunde, kleinere Gebilde verwandelt. Im ersten Präparat der Schildkröte vom 31. Aug. fand ich mehrere zweikernige Zellen, darunter solche, in denen deutlich der Austritt eines degenerierten Kernes aus der Zelle in verschiedenen Stadien beobachtet werden konnte, während ein anderer kleinerer Kern oder wahrscheinlich ein nicht weiter zerfallenes Kernkörperchen an normaler Stelle in der Zelle liegen blieb.

Die meisten zerfallenen Blutkörperchen fanden sich, wie ich schon gesagt habe, in dem Präparate der Taube. In denen des Huhns waren sie auch in jedem Gesichtsfelde zu sehen, aber doch nicht in so ungeheurer Menge wie bei der Taube, wie überhaupt trotz der ziemlich energischen Fütterung das Huhn äusserlich gar keine Krankheitserscheinungen darbot. Sehr ähnlich diesem letzten Blutbefund, hinsichtlich der roten Blutkörperchen, war der des Kupfer-Huhnes und des mit Thallium gefütterten. An dem ersten fiel mir ausserdem eine deutliche Abnahme der Zahl der Leucocyten auf, die sich vielleicht aus der mikroskopischen Untersuchung der Leber erklären lässt. Denn in den schon oben beschriebenen nekrotischen

Herden dieses Organs waren in grossen Massen Leucocyten vorhanden, die zur Beseitigung der nekrotischen Gewebspartikel die Gefässe scheinbar verlassen hatten. Die Präparate von der Schildkröte und den Fröschen zeigten ebenfalls sehr reichlich die Entartung. Von den beiden Fröschen, deren Blut ich nicht aus einem eröffneten Gefäss nahm, sondern fälschlicher Weise aus dem stark blutigen Erguss im Rückenlymphsack, erhielt ich Präparate, die ungeheure Mengen von Lymphocyten enthielten, weswegen sie für meine Zwecke nicht recht brauchbar waren, auch waren sie stark durch Bakterien verunreinigt.

Die Beobachtung Dr. Hamel's, dass die Zu- oder Abnahme der Veränderung abhängt von der erhöhten oder verminderten Einverleibung des Giftes, kann ich nach den Präparaten des mit Blei gefütterten Huhnes und der Katze, die zu diesem Zweck auch nicht getödtet wurden, bestätigen. Bei der Katze fanden sich etwa 14 Tage nach Aufhören der Fütterung nur noch sehr vereinzelt die entarteten Blutkörperchen. Bei dem Huhn, bei dem sie von Anfang an in grösserer Zahl vorhanden waren, fanden sich dieselben nach Aufhören der Fütterung noch in grösserer Zahl als bei der Katze. In sehr geringer Anzahl sah ich die entarteten Erythrocyten ferner im Blute eines an chronischer Bleivergiftung seit längeren Jahren leidenden Malers, von dem ich einmal Präparate machte. Der Mann wurde schon mehrmals in der medicinischen Klinik und zum letzten Male vor einem halben Jahre etwa wegen schwerer Koliken und psychischer, auf Blei beruhen-

den Störungen behandelt, und bald nach der letzten Entlassung erhob ich den genannten, mit den anderen Störungen nicht mehr korrespondierenden, guten Blutbefund. Weniger günstig war dieser in 3 Fällen von schwerer Kachexie nach Magenkrebs, bei denen sich in jedem Gesichtsfeld mehrere entartete Blutzellen fanden.

4. Ergebnisse der bisher besprochenen Versuche.

Um zum Schluss kurz noch einmal die bisherigen Ergebnisse meiner Arbeit zusammenzufassen, bestätige ich zunächst das Vorhandensein der körnigen Entartung bei schweren Veränderungen des Blutes, wie durch Krebs bedingten, ferner bei Bleivergiftung, sowie die Zu- und Abnahme je nach der Menge und dem Aufhören der Schädlichkeit, und das Vorhandensein der Entartung bei Blei, bevor noch andere Krankheitserscheinungen bemerkbar sind. Als neue Beobachtung füge ich hinzu das Bestehen der Entartung bei Vergiftungen mit den dem Blei in toxicolologischer Hinsicht ähnlichen Schwermetallen, Kupfer, Kobalt, Thallium und dem Metalloidarsen, dann die Beobachtung, dass bei den kernlosen, roten Blutkörperchen der Säugetiere die Entartung im Protoplasma beginnt und vor sich geht, also nicht an den Kern pathologisch vorhandener Normoblasten gebunden ist, dass aber bei den Blutkörperchen der anderen Tierklassen die Entartung gerade vom Kern aus ihren Anfang nimmt und dann über die ganze Zelle weiterschreitet.

In welcher Weise die genannten Gifte die Substanz der roten Blutkörperchen chemisch verändern, so dass es zu deren Entartung kommt, darüber wage ich kein Urteil zu geben. Am wahrscheinlichsten jedoch klingt wohl die Annahme, dass es sich bei den Metallen um analoge chemischen Verbindungen mit dem Hämoglobin handelt, die ich in der letzten Gruppe der Blutgifte oben angeführt habe. J. Brandl[1] hat nämlich Kupfer in den roten Blutkörperchen, die er durch die Centrifuge aus dem Blute von mit Kupferhämol gefütterten Tieren gewannn, nachgewiesen, und in der schon erwähnten Arbeit eines Kommilitonen, die gleichzeitig mit meiner erscheint,[2] ist der Nachweis von Kobalt in den roten Blutkörperchen von mit Kobalt vergifteten Tieren erbracht worden. Bei den Krebscachexien und den anderen das Blut schwer schädigenden Krankheiten findet vielleicht eine Verbindung toxischer Stollwechselprodukte, deren Vorkommen in den roten Blutkörperchen nach der oben angeführten Bemerkung von Buchner durch Ehrlich erwiesen ist, mit dem Hämoglobin statt. Wenn man hierbei die allerdings durchaus nicht von allen Physiologen anerkannte Ansicht von Hoppe-Seyler berücksichtigt, dass das Hämoglobin nicht rein mechanisch im Stroma wie das Wasser in einem Schwamme festgehalten wird, sondern dass es in Form einer lockeren che-

[1]) Exper. Untersuch. über die Wirkg., Aufnahme und Ausscheidg. von Kupfer. Arbt. a. d. kais. Gesundheitsamte Bd. 13. 104—136.

[2]) Beiträge zur Wirkung des Kobaltes. Inaug.-Dissert. von Josef Hübner.

mischen Verbindung mit der Substanz der Stromata, Arterin und Phlebin genannt, vorhanden ist, so wird die Annahme zulässig, dass die lockere Verbindung, welche das Arterin und Phlebin vorstellen, infolge einer grösseren Affinität zwischen Hämoglobin und Metallen bzw. zwischen Hämoglobin und Toxinen ganz aufgehoben wird und dass die neu gebildeten Metallhämoglobine zu einer lebensfähigen Verbindung mit der Substanz der Stromata nicht befähigt sind.

5. Prüfung der eben aufgestellten Theorie an der Hand zweier anderen Gifte.

Diese eben besprochene Annahme wird noch gestützt durch die folgenden Versuche, die ich noch nach Schluss der eigentlich nur in Aussicht genommenen Versuche mit den Metallen lediglich zum Zweck der Prüfung meiner Theorie anstellte. Ich sagte oben, dass das Kohlenoxyd einen Übergang bildet zu den Metallen als Blutgiften, und so lag es nahe, zu sehen, ob die Kohlenoxyd-Hämoglobinbildung vielleicht ebenso auf die roten Blutkörperchen wirke wie die Metallhämoglobinbildung d. h. mit groben anatomischen Veränderungen der Blutkörperchen einhergehe.

Trotz einer grösseren Arbeit von Angelo Mosso[1] und einer in ihr citierten Arbeit von Kunkel[2]

[1]) La Respirazione nelle Gallerie el' Azione dell' Ossido di Carbonio Da Angelo Mosso Milano. Tipografia Fratelli Treves. 1900.

[2]) Kunkel, die Wirkung des Kohlenoxyds auf kaltblütige Tiere. Beiträge der Physiologie. Festschrift für A. Fick 1899, Braunschweig.

in welchen diese Autoren behaupten, dass das Kohlenoxyd, ohne irgend welche anatomischen Veränderungen hervorzurufen, sich mit dem Hämoglobin verbindet und specifisch toxische Wirkungen in Abrede stellen, ging ich doch daran, mit 2 Mäusen und 2 Fröschen Versuche zu machen. Ich liess die Tiere etwa 4 % Kohlenoxyd enthaltendes Leuchtgas atmen, welches ich der Gasleitung entnahm und, um noch die darin enthaltenen Spuren von Schwefelwasserstoff zu entfernen, durch 2 Waschflaschen mit Bleiacetat und Kupfersulfatlösung streichen liess.

Die erste Maus starb nachdem sie 3 Tage lang täglich das Gas ca. 10 Minuten eingeatmet hatte, und nachdem sie jedesmal danach eine Zeit lang mit krampfhafter Atmung schwer betäubt auf der Seite gelegen hatte. Die zweite Maus wurde 10 Tage lang in derselben Weise behandelt. Beiden Tierchen wurde noch während des Lebens aus der Schwanzarterie das Blut entnommen, der ersten einmal, der zweiten zweimal, und zwar das zweite Mal, nachdem das Tier versehentlich bis nach dem Aufhören der Atmung in dem Gase gelassen war, aber noch bei schlagendem Herzen.

Die beiden Frösche hätten jeder 8 Tage lang durchschnittlich wohl je 30 Minuten in dem Gas gesessen und zeigten beide erst in den beiden letzten Tagen deutliche Krankheitserscheinungen. Dem ersten wurde das Blut aus dem noch schlagenden Herzen entnommen, dem zweiten, den ich eines Morgens in Totenstarre fand, entnahm ich es ebenfalls aus dem Herzen.

Die Präparate der mit Kohlenoxyd vergifteten 4 Tiere, namentlich die der beiden Frösche und die von der zweiten Blutentnahme der zweiten Maus, zeigten in allen Übergängen und in grosser Zahl die oben beschriebenen Veränderungen. Bei den beiden Fröschen überwog eine Form der degenerierten Blutzellen, die ich in anderen Präparaten nur sehr selten oder überhaupt kaum gefunden hatte, die anderen Formen sehr bedeutend. Es waren der Grösse der roten Blutkörperchen entsprechende kreisrunde Zellen, in deren eosinrot gefärbtem Protoplasma sich deutlich dunkelblau gefärbte, 2—3 ziemlich gleich grosse Körnchen scharf abhoben; in wenigen Zellen waren es 6—8 dann an Grösse verschiedene.

In den Präparaten der ersten Maus fand ich sehr viele degenerierte Zellen. Um die Erscheinung zu bestätigen, verwendete ich noch eine zweite ganz ebenso, nur entnahm ich dieser noch bei gutem Befinden nach 3 Tagen das erste Blut, während die erste Maus bei der Blutentnahme schon schwer krank war und bald nachher starb. Dem erwähnten guten Befinden des zweiten Tierchens entsprach einerseits eine sehr geringe Anzahl von entarteten Blutzellen; andererseits war ihr sehr reichliches Vorhandensein bei der bis zum Aufhören der Atmung geführten weiteren Vergiftung der Beweis dafür, dass die Intensität der Vergiftung mit der Intensität der Veränderungen Hand in Hand ging.

Durch diese Thatsache glaube ich die oben erwähnten Ansichten von Kunkel und

Mosso, wenigstens was die Blutkörperchen anlangt, erschüttert zu haben. Da nun die Thatsache der Bildung von Kohlenoxyd-Hämoglobin bei jeder CO-Vergiftung allgemein anerkannt ist, möchte ich aus den durchaus gleichen anatomischen Veränderungen der Blutkörperchen des Blutes bei Vergiftung mit den genannten Metallen einerseits und mit Kohlenoxyd andererseits schliessen, dass bei den Metallen in derselben Weise eine Verbindung des Giftes mit dem Hämoglobin eintritt wie beim Kohlenoxyd.

Zum Schluss muss ich noch Stellung nehmen zu einer Arbeit von Vittorio Belli.[1] Er hat wie schon Poggi,[2] die sogenannten Erythrocyten des Blutes, unter denen er aber nicht wie wir die roten Blutkörperchen selbst, sondern deren im Knochenmark liegende Mutterzellen versteht, mit Methylenblau blau gefärbt, während die roten Blutkörperchen diese Färbung nicht annehmen. Das Auftreten dieser färbbaren Erythrocyten bei Anämien ist nach Belli ein zeitlich wechselndes, also nicht dauerndes, oft sogar zu verschiedenen Tageszeiten verschiedenes. Ob die Anämie von Krebs, Anchylostoma, Malaria, Syphilis oder sonst etwas bedingt ist, ist nach ihm gleichgültig.

Nach dieser Darstellung handelt es sich um normale Knochenmarkszellen, welche im kreisenden

[1]) Sulla comparsa dei globuli rossi colorabili al fresco col bleu di metileni nel sangue delle grave anemie. Il Policlinico 1900, No. 3.

[2]) Die Arbeit dieses Autors ist mir unbekannt geblieben, da ich kein Citat für dieselbe finden konnte.

Blut unter gewöhnlichen Verhältnissen nicht vorhandene, aber unter pathologischen Verhältnissen darin auftreten. Da ich von der Arbeit nicht das Original, sondern nur den eben wiedergegebenen kurzen und ganz ungenügenden Auszug bekommen konnte, kann ich nicht beurteilen, ob die Erythrocyten Belli's nicht etwa identisch sein könnten mit den von mir geschilderten Degenerationsformen. Mag es sich nun bei Belli um normale oder pathologisch veränderte Zellen handeln, ja mag dies selbst bei meinen Versuchen der Fall sein, jedenfalls ist ihr Auftreten im kreisenden Blute stets an pathologische Prozesse gebunden, sodass der im Anfang dieser Arbeit dargelegte Wert des Nachweises dieser Gebilde im kreisenden Blute für Diagnose und Prognose nicht herabgesetzt wird. Im Gegenteil glaube ich aus meinen Versuchen die Berechtigung, ja die Verpflichtung ableiten zu müssen, dass auch alle weiteren Blutgifte nach dieser Richtung von neuem geprüft werden.

Lebenslauf.

Ich, Heinrich Hermann Albert Keil wurde am 2. Februar 1874 zu Pyritz, Pomm., geboren und auf den lutherischen Glauben getauft. Ostern 1880 kam ich in die Vorschule, 3 Jahre später in die Sexta des Gymnasiums meiner Vaterstadt. Ostern 1891 erhielt ich die Berechtigung zum einjährig-freiwilligen Militärdienst, Ostern 1895 das Reifezeugnis. Ich ging, um Medizin zu studieren, zunächst nach Göttingen, dann im Wintersemester desselben Jahres nach Berlin, wo ich bis zum März 1898 blieb, vom 1. April bis 1. Oktober 1897 beim Kaiser Franz-Garde-Grenadier-Reg. No. 2. mein halbes Jahr mit der Waffe diente und im November die ärztliche Vorprüfung bestand. Vom April 1898 bis April 1900 studierte ich in Halle, dann das Sommersemester 1900 in Rostock, wo ich im folgenden Winter am 8. März das Staatsexamen beendete und am 15. März das Rigorosum machte. Die vorliegende Arbeit entstand in den letzten Sommerferien und im Januar d. J.

Für die liebenswürdige Unterstützung bei der Anfertigung der Arbeit erlaube ich mir, auch an dieser Stelle Herrn Professor Kobert und seinem Assistenten, Herrn Dr. phil. Hoffmann, meinen ergebensten Dank auszusprechen.